

## بررسی تأثیر رژیم شیمی درمانی

Epirubicin و Xeloda (Capecitabine), Eloxation (Oxaliplatin)

### به عنوان خط اول درمان در سرطان پیشرفته معده

دکتر حمید رضوانی<sup>\*</sup>، دکتر حمید عطاریان<sup>\*\*</sup>، دکتر مجتبی قدیانی<sup>\*</sup>، دکتر ابوالقاسم اباسهل<sup>\*\*\*</sup>

#### چکیده:

**زمینه و هدف:** اثر ترکیب Capecitabine با Oxaliplatin بر علیه موارد متعددی از سرطان‌های دستگاه گوارش نشان داده شده است. از طرف دیگر، ترکیب Oxaliplatin و Capecitabine به همراه انفوزیون مداوم 5FU به عنوان رژیم درمانی خط اول در سرطان معده به کار رفته است. اگر Oxaliplatin را جایگزین Cisplatin و Capecitabine را به جای 5FU تجویز نمائیم، می‌توان این رژیم را به صورت سرپائی مورد استفاده قرار دهیم. لذا این مطالعه برای اثبات این موضوع و ارزیابی تأثیر این رژیم به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته معده، انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** ۲۳ بیمار با تشخیص سرطان پیشرفته معده تأیید شده توسط پاتولوژی وارد مطالعه شدند. همه بیماران دارای عملکرد طبیعی ارگان‌های اصلی بودند و وضعیت عملکردی آنها صفر تا ۲ بود. Capecitabine با دوز ۸۵۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن از روز اول تا ۱۴، Oxaliplatin با دوز ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن روز اول و Epirubicin با دوز ۶۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن روز اول هر ۳ هفته تجویز شد، بیماران حداکثر ۶ سیکل از رژیم فوق را دریافت کردند.

**یافته‌ها:** در مجموع ۱۵۶ کورس دارو تجویز شد. میانگین تعداد کورس‌های تجویزی در هر بیمار ۶ بار بود. مجموع پاسخ کامل و نسبی (پاسخ کلی) ۶۰/۸٪ [۳/۸۰-۳۸/۵۵ (CI) ۹۵٪] بود، پاسخ کامل در یک نفر (۴/۳٪) و پاسخ نسبی در ۱۳ نفر (۵۶/۵٪) به دست آمد. میانگین طول عمر عاری از پیشرفت [Progression Free Survival (PFS)] ۷ ماه و میانگین بقاء کلی [Overall Survival (OS)] بیماران ۱۰/۶ ماه بود. هیچگونه مسمومیت دارویی درجه ۳ و ۴ وجود نداشت، شایعترین مسمومیت هماتولوژیک آنمی ۴۵٪ و شایعترین مسمومیت غیرهماتولوژیک نوروپاتی ۱۰٪ بود.

**نتیجه‌گیری:** با انجام این مطالعه ما به این نتیجه رسیدیم که در بیماران با سرطان معده غیر قابل جراحی و متاستاتیک رژیم متشکل از (Epirubicin, Xeloda, Eloxatin) هر سه هفته یکبار مؤثر و قابل تحمل می‌باشد و می‌توان آن را به صورت سرپائی تجویز نمود، اگر چه نیازمند ارزیابی بیشتر توسط مطالعات بزرگتر می‌باشد.

#### واژه‌های کلیدی: سرطان معده، رژیم شیمی درمانی

نویسنده پاسخگو: دکتر حمید رضوانی

تلفن: ۸۸۴۲۸۱۳۴

Email: hampegrad@Yahoo.com

<sup>\*</sup> استادیار گروه خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی

<sup>\*\*</sup> دانشیار گروه خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی

<sup>\*\*\*</sup> عضو هیئت علمی گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، انستیتو سرطان

تاریخ وصول: ۱۳۸۶/۰۱/۱۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۸/۲۶

## زمینه و هدف

سرطان معده یکی از شایعترین سرطان‌های سراسر دنیا می‌باشد و دومین علت مرگ مرتبط با سرطان در دنیا را تشکیل می‌دهد.<sup>۱</sup> علیرغم کاهش شیوع سرطان معده در غرب شیوع آدنوکارسینوم در کاردیا و محل اتصال مری به معده افزایش یافته و طول عمر ۵ ساله برای سرطان معده پیشرفته بسیار کم<sup>۲</sup> و میانگین طول عمر آنها ۶ تا ۱۰ ماه با کموتراپی است.<sup>۳</sup> شیمی درمانی روش درمانی اصلی برای درمان بیمارانی که با سرطان معده پیشرفته مراجعه می‌کنند، می‌باشد.

چندین دارو به عنوان عوامل مؤثر در درمان سرطان معده شناخته شده‌اند، که اینها شامل Cisplatin, Fluorouracil (5FU) و آنتراسیکلین‌ها که استفاده از آنها به صورت تک دارویی پاسخ‌هایی در محدوده ۱۹٪ تا ۴۹٪ ایجاد کرده است.<sup>۴</sup> بیشترین میزان پاسخ گزارش شده مربوط به Capecitabine بوده است.<sup>۷</sup> از طرف دیگر رژیم‌های ترکیبی پاسخی حدود ۳۰ تا ۵۰٪ در مطالعات فاز ۲ ایجاد کرده‌اند.<sup>۵</sup>

به دلیل فعالیت هر دو 5FU و Cisplatin به تنهایی در سرطان معده، ترکیب این دو منجر به میزان پاسخ بیشتری نسبت به رژیم FAM (فلوراوراسیل، آدریامایسین، میتومایسین)<sup>۵</sup> و رژیم‌های FAMTX (رژیم قبلی + متوتروکسات) و ELF (اتوپوساید، لوکوورین، فلوراوراسیل) شده است.<sup>۶</sup>

بعضی مطالعات نیز از رژیم ECF (آپی‌رو بیسین، سیس پلاتین، فلوراوراسیل) به عنوان رژیم استاندارد، با توجه به افزایش پاسخ و طول عمر، نسبت به رژیم FAM TX، یاد کرده‌اند.<sup>۸</sup> به هر حال تجویز همه این رژیم‌های حاوی فلوراوراسیل مشکل و در بعضی رژیم‌های جدیدتر نظیر ترکیبی از 5FU, Cisplatin, Taxoter معروف به رژیم Ajani نیاز به بستری و انفوزیون مداوم به مدت ۵ روز و بالطبع با مسمومیت دارویی همراه هستند. برای بهبودی کیفیت زندگی بیماران لازم است مسمومیت دارویی کاهش و تجویز داروها راحت تر انجام شود. برای رسیدن به این اهداف و اینکه آیا می‌توان رژیم را انتخاب نمود که علاوه بر اهداف فوق طول عمر و میزان پاسخ قابل قبول و قابل مقایسه و یا حتی بهتر از رژیم‌های معمول ایجاد نماید، رژیم حاوی Oxaliplatin, Capecitabine و Epirubicin انتخاب شد. با مراجعه به منابع پزشکی متوجه شدیم که Capecitabine در فاز ۲ به تنهایی فعال و میزان پاسخ ۳۰٪ ایجاد کرده است.<sup>۹</sup> از طرفی Oxaliplatin علاوه بر داشتن تحمل خوب عوارض کمتر (بخصوص مسمومیت کلیوی)

نسبت به Cisplatin جایگزین خوبی برای این دارو در رژیم‌های ترکیبی با 5FU می‌تواند باشد به طوری که رژیم‌های ترکیبی انفوزیون 5FU ۲۴ ساعته، Leucovorin و Oxaliplatin تحت عنوان Folfox 6 یا Folfox 4 پاسخ ۳۸٪ تا ۵۶٪ با طول عمر متوسط ۸/۵ تا ۱۱/۵ ماه و TTP حدود ۷/۱ تا ۵/۲ ماه در سرطان معده ایجاد کرده است.<sup>۱۰-۱۲</sup>

بر اساس این یافته در مطالعه حاضر ما سعی نمودیم با استفاده از رژیم حاوی Epirubicin, Capecitabine و Oxaliplatin به عنوان خط اول درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته و متاستاتیک معده اولاً نشان دهیم که این رژیم مؤثر و پاسخ کلی و طول عمر عاری از پیشرفت و بقاء کلی قابل قبول ایجاد نموده و ثانیاً با کم کردن دوز داروها و اضافه نمودن Epirubicin از عوارض دارویی بکاهیم.

## مواد و روش‌ها

بیمارانی که با تأیید پاتولوژی ثابت شد که دچار سرطان معده از نوع آدنوکارسینوما هستند و در بررسی انجام شده توسط معاینه فیزیکی، سی تی اسکن اسپیرال و یا اسکن استخوان دچار متاستاز بودند و از نظر وضعیت جسمانی بر اساس سیستم ECOG، امتیاز عملکردی آنها 0 (قادر به انجام کار و فعالیت روزمره به طور کامل) یا ۱ (علامتدار ولی قادر به انجام فعالیت روزمره بدون کمک دیگران) یا ۲ (قادر به انجام فعالیت روزمره ولی کمتر از نیمی از زمان روز در بستر و گاه نیاز به کمک) بودند، وارد مطالعه شدند.

بیمارانی که قبلاً درمان شده بودند (نه بیمارانی که به عنوان اجدوانت، کموتراپی گرفته بودند)، بیماری زمینه‌ای شدید یا عفونت، متاستاز به مغز داشتند یا به علل دیگر دچار نوروپاتی بودند، وارد مطالعه نمی‌شدند. شایعترین محل‌های متاستاز به ترتیب کبد ۱۷ نفر (۷۰٪)، غدد لنفاوی ۳ نفر (۱۵٪) استخوان ۲ نفر (۱۰٪) ریه ۱ نفر (۵٪) بودند.

تمامی بیماران انتخاب شده دارای فعالیت طبیعی کلیوی و کبدی بودند، از همگی بیماران رضایت‌نامه کتبی انجام شیمی درمانی اخذ شد. بدین ترتیب ۲۳ بیمار اوایل سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ وارد مطالعه شدند. برنامه و دوز داروهای تجویز شده شامل Capecitabin  $850 \text{ mg/m}^2$  دو بار در روز به مدت ۱۴ روز سپس یک هفته استراحت، Oxaliplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  به صورت انفوزیون وریدی دو ساعته روز اول هر ۳ هفته و Epirubicin  $60 \text{ mg/m}^2$  انفوزیون آهسته وریدی روز اول هر ۳ هفته بود.

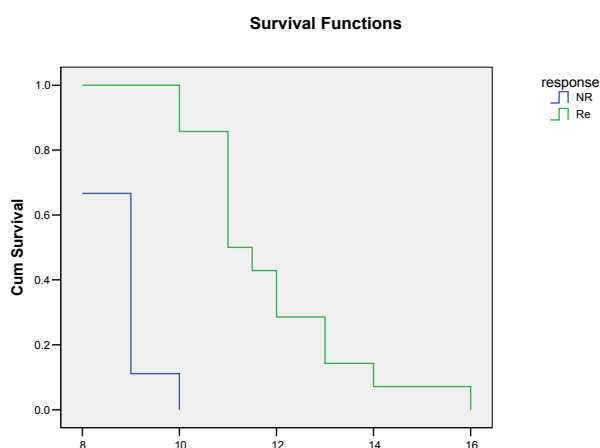
مسمومیت دارویی بر طبق معیارهای مسمومیت NCI (انیستیتو ملی سرطان آمریکا) نسخه ۳ دسته‌بندی شد. برای مسمومیت درجه I (خفیف) هیچگونه تغییر دوزاژی داده نمی‌شد. برای درجه II (متوسط) دوز Capecitabine ۲۵٪ و برای درجه III (شدید) ۵۰٪ کاهش می‌یافت، در صورت بروز مسمومیت درجه II و یا بالاتر دوز Epirubicin و Oxaliplatin به طور کامل یک دوره قطع می‌شد و در صورت بروز نوروپاتی درجه III (به صورت علائم حرکتی، مداخله در انجام فعالیت روزمره، ضعف، راه رفتن با واکر (Bracing) یا به صورت علائم حسی، پاراستزی) یا IV (ناتوان کننده یا تهدید کننده حیات، فلج) Oxaliplatin قطع می‌شد.

برای به حداقل رسیدن عارضه سندرم دست و پا به صورت معمول به همه بیماران ویتامین B6 روزانه ۱۲۰ میلی گرم تجویز شد.

#### یافته‌ها

۲۳ بیمار وارد مطالعه شدند که از این تعداد ۶ نفر زن و ۱۷ نفر مرد بودند. میانگین سن بیماران در محدوده ۵۵ تا ۷۲ سال بود.

پاسخ کلی ۶۰/۸٪ بود (۳/۸-۵/۳۸، CI=95٪). یک بیمار (۴/۳٪) پاسخ کامل و ۱۳ نفر (۵۶/۵٪) پاسخ نسبی نشان دادند. میانگین زمان عاری از پیشرفت ۷ ماه و میانگین بقاء کلی ۱۰/۶ ماه (۸ تا ۱۴ ماه) بود (نمودار ۱ و ۲).



نمودار ۱- بقاء کلی ۲۳ بیمار درمان شده با رژیم EXE

پس از دریافت ۳ کورس اول، بیماران از لحاظ بالینی و تصویربرداری ارزیابی می‌شدند. در صورت پاسخ یا Stable بودن بیماری حداکثر ۶ کورس تجویز می‌شد و در بعضی بیماران با صلاحدید پزشک و ارزیابی وضعیت بیمار تا ۸ کورس ادامه می‌یافت.

هدف اولیه مطالعه بررسی میزان کلی پاسخ شامل پاسخ کامل و نسبی بود، اهداف بعدی تعیین طول عمر عاری از پیشرفت [Progression Free Survival (PFS)]، بقاء کلی [Overall Survival (OS)] و تعیین مسمومیت دارویی بودند. ارزیابی پاسخ به درمان قبل از هر سیکل درمان شامل معاینه فیزیکی از جمله معاینه نورولوژیک و انجام شمارش کامل خون و تست‌های بیوشیمی بودند. برای ارزیابی پاسخ به درمان پس از سیکل سوم بر اساس معیارهای RECIST<sup>۱۲</sup> پاسخ کامل، نسبی، ثبات بیماری یا پیشرفت آن تعیین شد. پاسخ کامل با آندوسکوپی، بیوپسی و سی تی اسکن تأیید می‌شد.

پاسخ کامل به عنوان ناپدید شدن همه ضایعات تومورال تعریف شد، پاسخ نسبی به عنوان حداقل ۳۰٪ کاهش در مجموع ابعاد ضایعات تومورال نسبت به اندازه اولیه آنها تعریف شد، ثبات بیماری به عنوان عدم تغییر در اندازه ضایعات (کاهش یا افزایش) و پیشرفت بیماری به عنوان حداقل ۲۰٪ افزایش در اندازه ضایعات تومورال نسبت به کوچکترین اندازه آن در زمان شروع درمان یا ظهور یک یا دو ضایعه جدید تعریف شد.

آنالیز آماری: بر طبق طراحی دو مرحله‌ای سیمون اگر حداقل میزان پاسخ عینی بیش از ۴۰٪ در ۱۵ بیمار اول به دست می‌آمد، ۱۵ بیمار دیگر وارد مطالعه می‌شدند و اگر بیشتر از ۱۲ پاسخ در ۳۰ بیمار به دست می‌آمد (۴۰٪) رژیم درمانی به عنوان یک رژیم فعال در نظر گرفته می‌شد.<sup>۲۱</sup> بدین ترتیب تعداد ۲۳ بیمار وارد مطالعه شدند.

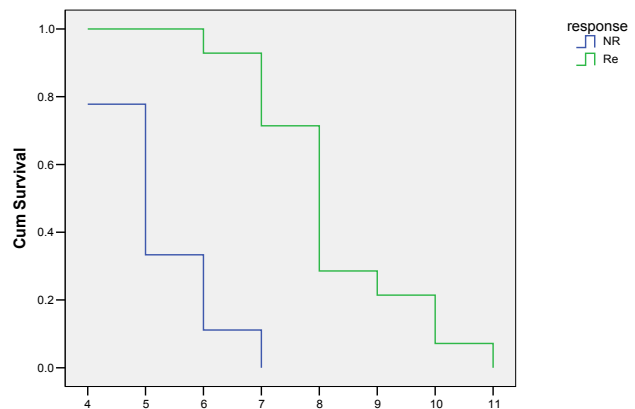
طول عمر عادی از پیشرفت (PFS) به عنوان فاصله زمانی بین شروع مطالعه تا رشد تومور (بیشتر از ۲۰٪ افزایش در اندازه تومور و محل‌های متاستاتیک یا بروز ضایعات جدید) تعریف شد و بقاء کلی (OS) به عنوان فاصله زمانی از شروع مطالعه تا مرگ به هر علتی اطلاق شد. OS و PFS مطابق روش کاپلان مایر مورد آنالیز قرار گرفتند.

## بحث

فعالیت رژیم‌های کموتراپی حاوی Capecitabine برای سرطان معده پیشرفته به عنوان خط اول درمان توسط بعضی مطالعات نشان داده است که میزان پاسخی در حدود ۲۰٪ تا ۵۵٪ ایجاد کرده است.<sup>۱۴-۱۶</sup> از طرفی Oxaliplatin در درمان سرطان‌های دستگاه گوارش مورد استفاده قرار گرفته و با توجه به نتایج به دست آمده احتمالاً جایگزین مناسبی برای Cisplatin در درمان این سرطان‌ها خواهد بود.<sup>۶</sup> به خصوص آنکه در رژیم‌های رایج مورد استفاده در سرطان معده که حاوی Cisplatin و 5FU هستند، هرچند با نتایج خوبی همراه بوده‌اند ولی به دلیل احتمال بروز مسمومیت کلیوی نیاز به بستری شدن و هیدراته کردن بیمار علاوه بر تحمل هزینه‌های بیمارستان غالباً به خوبی توسط بیمار تحمل نمی‌شوند و گاه موجب افت کیفیت زندگی بیماران خواهند شد. مطالعه ما نشان داد که رژیم Epirubicin, Capecitabine, Oxaliplatin قادر به دستیابی میزان پاسخ، بقاء کلی و PFS قابل قبول است و می‌توان آن را قابل قیاس با رژیم‌های حاوی Cisplatin, Taxoter و 5FU دانست اگرچه در این مطالعه هدف ما مقایسه این رژیم با رژیم‌های دیگر نبوده است.

با توجه به گزارشات عوارض جانبی و مرگ و میر ناشی از استفاده Capecitabine در دوز  $1000 \text{ mg/m}^2$  دو بار در روز در بیماران دچار سرطان معده<sup>۱۹</sup> این مطالعه نشان داد که می‌توان این دارو را با دوز کمتر از  $850 \text{ mg/m}^2$  دو بار در روز تجویز نمود، بدون آنکه تغییری در تأثیر آن حاصل شود، در عین حال مسمومیت کمتری ایجاد نمود، همچنین مطالعات انجام شده در سرطان کولورکتال استفاده از ترکیب Capcitabine در این دوز با Oxaliplatin را تأیید نموده‌اند.<sup>۲۰</sup> به هر حال اگر چه دوز بالاتر Capcitabine ممکن است در سایر بدخیمی‌ها عاری از عوارض جدی باشد، ولی شاید همانطور که در مطالعه آقای Jatoti و همکارانش نشان داده شده است این دارو را بتوان در بیماران دچار سرطان معده با دوز کمتر تجویز نمود.<sup>۱۹</sup> اگر چه مطالعه‌ای در مورد تحمل ژنتیکی این دارو در جمعیت بیماران ایرانی انجام نشده است ولی مسلماً اختلافات ژنتیکی و توانایی بیماران در متابولیزه کردن دارو نیز در بروز عوارض ناشی از آن دخیل می‌باشد. به هر حال در مطالعات انجام شده با دوز کمتر Capcitabine به همراه Oxaliplatin با میانگین طول عمر  $6/4$  ماه و TTP متوسط حدود ۴ ماه گزارش شده است،<sup>۱۹</sup> که این نتایج در مقایسه با نتایج حاصل از مطالعه انجام شده توسط ما کمتر بوده است. از طرفی تأثیر رژیم XELOX در مطالعه فاز ۲

Survival Functions



نمودار ۲- طول عمر عاری از پیشرفت بیماری در ۲۳ بیمار درمان شده با رژیم EXE

۸ نفر (۳۴/۸٪) در حین درمان بیماریشان Stable بودند و یک نفر (۴/۳٪) پیشرفت کرد. TTP متوسط ۷ ماه (۴ تا ۱۱ ماه) بود.

## مسمومیت دارویی

در مجموع ۱۵۶ سیکل دارو تجویز شد، شیوع مسمومیت دارویی در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱- عوارض جانبی، شدت و شیوع آن در ۲۳ بیمار با سرطان پیشرفته معده درمان شده با رژیم EXE

| علامت          | درجه ۱ | درجه ۲ | درجه ۳ | درجه ۴ |
|----------------|--------|--------|--------|--------|
| آنمی           | ۴۵٪    | ۵٪     | ۰      | ۰      |
| لکوپنی         | ۲۰٪    | ۵٪     | ۱٪     | ۰      |
| ترومبوسیتوپنی  | ۵٪     | ۱٪     | ۰      | ۰      |
| استفراغ        | ۱۰٪    | ۰      | ۰      | ۰      |
| موکوزیت        | ۵٪     | ۰      | ۰      | ۰      |
| اسهال          | ۲٪     | ۰      | ۰      | ۰      |
| سندرم دست و پا | ۱٪     | ۰      | ۰      | ۰      |
| نوروپاتی       | ۱۰٪    | ۰      | ۰      | ۰      |

شیوع نوروپاتی ۱۰٪ بود و شدت آن از نوع درجه یک بود به طوریکه مجبور به قطع Oxaliplatin نشدیم.

شایعترین مسمومیت هماتولوژیک، آنمی بود که در هیچ یک از موارد نیاز به ترانسفوزیون پیدا نشد.

در On Line BJC و عدم دسترسی به متن کامل آن امکان پذیر نبود.

به هر حال مطالعه ما از حجم کم نمونه رنج می برد و بایستی منتظر نتایج مطالعه فاز III، REAL2، که رژیم ترکیبی Capecitabine, Epirubicin و Oxaliplatin را ارزیابی می نماید، باشیم.<sup>۱۸</sup>

چنانچه این نتایج توسط این مطالعه و سایر مطالعات بزرگتر تأیید شود، گام بزرگی در جهت درمان با تحمل بهتر، عارضه دارویی کمتر و کیفیت زندگی بهتر در یکی از سرطان های شایع دستگاه گوارش برداشته شده است.

### توصیه و نتیجه گیری

رژیم ترکیبی Epirubicin و Capecitabine و Oxaliplatin رژیمی فعال و مؤثر در درمان سرطان پیشرفته معده است که در مقایسه با رژیم ترکیبی مرسوم Ajani (Cisplatin, Taxoter, 5FU) نیاز به بستری کردن بیمار نداشته و به صورت سرپایی قابل تجویز است. با توجه به شیوع سرطان معده در ایران لازم است مطالعات بزرگتر و چند مرکزی انجام شود تا در صورت تأیید بتوان حداقل با تأثیر معادل با رژیم های دیگر ولی با پذیرش و تحمل بهتر بیمار گامی مهم در جهت کیفیت بهتر زندگی در این گروه از بیماران برداشت.

با دوز  $1000 \text{ mg/m}^2$  Capcitabine به عنوان خط اول درمان سرطان پیشرفته معده بررسی شده که PFS حدود ۷/۵ ماه گزارش شده است.<sup>۱۶</sup> هرچند نتایج ما با این مطالعه تقریباً یکسان بوده است ولی مسمومیت دارویی گزارش شده در این مطالعه بیشتر بوده است. در بررسی عوارض دارویی در مطالعه ما بروز نوروپاتی ۱۰٪، اسهال ۲٪ و سندرم دست و پا ۱٪ بوده در حالیکه در مطالعه آقای Park و همکارانش نوروپاتی ۶۰٪، اسهال ۳۰٪ و سندرم دست و پا ۲۰٪ گزارش شده است که علت آن دوز بالای Capcitabine و Oxaliplatin در مقایسه با مطالعه ما بوده است. ما با اضافه کردن Capcitabine و کاهش دوز Capcitabine از  $1000 \text{ mg/m}^2$  به  $850 \text{ mg/m}^2$  دو بار در روز و Oxaliplatin از  $130 \text{ mg/m}^2$  به  $100 \text{ mg/m}^2$  سعی بر نشان دادن پایدار ماندن تأثیر رژیم درمانی و به حداقل رساندن مسمومیت دارویی نمودیم.

در مطالعه ای که توسط آقای Schonnenann و همکارانش انجام شده نتایجی کاملاً مشابه با مطالعه ما به دست آمده است. آنها در طی مطالعه بر روی ۵۴ بیمار میزان پاسخ کلی ۴۵٪ و PFS حدود ۶/۸ ماه و OS ۱۰ ماه گزارش نمودند.<sup>۲۲</sup> اگر چه میزان پاسخ در بیماران آنها کمتر بوده ولی PFS و OS کاملاً مشابه با مطالعه ما بوده است. به هر حال بررسی و نقد بیشتر این مقاله دلیل انتشار آن در تاریخ ۲۶ اگوست ۲۰۰۸ به صورت Abstract

**Abstract:**

## **Eloxatin (Oxaliplatin), Xeloda (Capecitabine) and Epirubicin (EXE) as First Line Treatment in Metastatic Gastric Carcinoma**

*Rezvani H. MD<sup>\*</sup>, Attarian H. MD<sup>\*\*</sup>, Ghadyani M. MD<sup>\*\*</sup>, Abasahl A. MD<sup>\*\*\*</sup>*

**Introduction & Objective:** The combination of oxaliplatin and capecitabine has demonstrated its effect against various gastrointestinal cancers. On the other hand, Epirubicin, Cisplatin plus continuous infusion of 5-FU is widely used as a palliative regimen in patients with gastric cancer. If cisplatin is substituted by oxaliplatin and 5-FU by capecitabine, this regimen can be administered in the out patient setting, therefore we conducted this study to evaluate the effect of this first line combination in patients with metastatic gastric cancer.

**Materials & Methods:** Twenty three patients with histologic confirmation of gastric cancer were enrolled. All patients had adequate major organ function and their PS was in the range 0-2.

The Patients received 100mg/m<sup>2</sup> Oxaliplatin intravenously on the first day and 850mg/m<sup>2</sup> capecitabine in the first days and 60mg/m<sup>2</sup> Epirubicin on the first day of every third week, for maximum of 8 cycles. The maximum number of given courses were 6(1-8).

**Results:** The response rate was 60.8% [95% confidence intervals (CI) 38.5 – 80.3%] median PFS was 7 months and median survival was 10.6 months.

The most important toxicities were as follows: anemia 45%, nausea and vomiting 10%, diarrhea 2%. Neurotoxicity grade I was seen in 10%.

**Conclusions:** We concluded that EXE regimen every third week is a convenient and effective regimen that can easily be administrated in the outpatient setting, but this regimen needs further evaluation in large trials.

***Key Words: Gastric Cancer, Chemotherapy Regimen***

<sup>\*</sup> Associate Professor of Medical Oncology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Taleghani Hospital, Tehran, Iran

<sup>\*\*</sup> Associate Professor of Medical Oncology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Taleghani Hospital, Tehran, Iran

<sup>\*\*\*</sup> Department of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomani Hospital, Cancer Institute, Tehran, Iran

## References:

1. Boring CC, Siegel RS, Naishadham T, Murray T. Cancer statistics. *CA cancer J clin* 1994, 44: 7-26.
2. Wilke H, Preusser P, Fink U, Achterrath W, Meyer HJ et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990, 17 (suppl 2): 61-70.
3. Pore YH, Pyoo BY, Choi SJ et al. A phase II study of Xeloda and taxotere combination chemotherapy in patients with gastric cancer. *Br J cancer* 2004, 90: 1329-1333.
4. Preusser P, Achterrath, Wilke H, Lanai et al. Chemotherapy of gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1988, 15: 257-277.
5. Kim NK, Parkys Heo DS, Suh C. et al. A phase II study of 5FU and cisplatin versus 5FU, adriamycin, mitomycin versus 5FU alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993 71:3813-3818.
6. Vanhofer U, Santos JG, Piedbois P. et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high dose MTX, 5FU and doxorubicin, etoposide, leukoverin, fluorouracil vs infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European organization for research and treatment of cancer gastrointestinal cancer cooperative group. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2748-2757.
7. Vincent T, Devita Jr, Samuel Hellman, Steven A. Fosenberg et al. *Cancer principles and practice of oncology 7th edition* 2005.
8. Waters JS, Norman A, Cunningham O, Screffe JH. et al. Long term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J cancer* 1999;80: 209-272.
9. Hung YS, Song SY, Cho JY, Chung H et al. A phase II trial of capecitabine in chemotherapy naïve patients with advanced and / or metastatic gastric cancer 2004. *Ann Oncol* 15:1344-1347.
10. Al Batrun SE, Atmaca A, Heyewisch-Becker S, Jaeger D et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:658-663.
11. Devita F, Orditura M, Matano E, Bianco R, et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J cancer* 2005; 92: 1644-1649.
12. Lordih F, Lorenzen S, Stoll Fuss J, Vehling-Kaiser U. et al. Phase II study of weekly oxaliplatin plus fluorouracil and folinic acid as first-line treatment in gastric cancer. *Br J cancer* 2005, 93: 190-194.
13. Therassu P, Arbuck SG, Eisenhauer EA. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor. *European organization for research and treatment of cancer. National cancer institute of the United States. National cancer institute of Canada Natl Cancer Inst* 2000, 92: 205-216.
14. Koizumi W, Saigenji K, Ujii S, et al. A pilot phase II study of capecitabine in advanced / metastatic gastric cancer. *Proc Soc Clin Oncol* 2003, 22: 321.
15. Hong YS, Song S, Cho JY et al. A phase II study of capecitabine in chemotherapy naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2004, 15: 1344-1347.
16. Park YH, Kim BS, Ryoo and Yong SH. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first line therapy for patients with advanced gastric cancer. *British journal of cancer* 2006, 94: 959-963.
17. Hoff PM, Fuchs CS. The experience with oxaliplatin in the treatment of upper gastrointestinal carcinomas. *Semin Oncol* 2003; 30: 54-61.
18. Stumpe KA, Harper - Wynne C, Cunningham D, Oates J et al. Randomised, multi center phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patient. *SOC Clin Oncol* 2004, 22: 1045.
19. Ajati B, R. Murphy, N, R Foster et al. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the north of oncology 2006: 17-22-34.
20. Makatsoris T, Kolofonos HP, Ravantinos G et al. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin: a new first-line option in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointestinal Cancer* 2005; 35: 103-110.
21. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989, 10: 1-10.
22. KR Schönnemann, H. A. Jensen, M. Yılmaz, Bv Jensen. Phase II study of short-time oxaliplatin, capecitabine and epirubicin as first line therapy in patients with non resectable gastric cancer. *BJC* 2008 Abstract.